

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 08 September 2000 (08.09.00)
Applicant's or agent's file reference A01123M
International application No. PCT/JP00/04203
International publication date (day/month/year) Not yet published
Applicant FUJI PHOTO FILM CO., LTD. et al

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON



IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
27 June 2000 (27.06.00)

Priority date (day/month/year)
28 June 1999 (28.06.99)

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
28 June 1999 (28.06.99)	11/181142	JP	11 Augu 2000 (11.08.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No. (41-22) 338.83.38



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D235/28, C07D401/12, C07D401/14, C07D413/12, C07D495/04, C07D235/26, A61K31/454, A61K31/5377 A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/538, A61K31/4365, A61P9/10, A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D235/28, C07D401/12, C07D401/14, C07D413/12, C07D495/04, C07D235/26, A61K31/454, A61K31/5377 A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/538, A61K31/4365, A61P9/10, A61P3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 98/54153, A1 (KOWA COMPANY, LTD), 03 December, 1998 (03.12.98)	1-19
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35, (23), 4384-92 (1992)	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 September, 2000 (18.09.00)

Date of mailing of the international search report
26 September, 2000 (26.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04203

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 20 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

E P

U S

特許協力条約

P C T

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[P C T 18条、P C T 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 A 0 1 1 2 3 M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 4 2 0 3	国際出願日 (日.月.年) 27. 06. 00	優先日 (日.月.年) 28. 06. 99
出願人 (氏名又は名称) 富士写真フィルム株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。b. この国際出願は、スクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
 この国際出願に含まれる書面による配列表 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。2. 請求の範囲の一部の調査ができない (第I欄参照)。3. 発明の単一性が欠如している (第II欄参照)。4. 発明の名称は 出願人が提出したものと承認する。 次に示すように国際調査機関が作成した。5. 要約は 出願人が提出したものと承認する。 第III欄に示されているように、法施行規則第47条 (P C T 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 図とする。 出願人が示したとおりである。 なし 出願人は図を示さなかった。 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲20は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D235/28, C07D401/12, C07D401/14, C07D413/12, C07D495/105, C07D235/26, A61K31/454, A61K31/5377
A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/538, A61K31/4365, A61P9/10, A61P3/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D235/28, C07D401/12, C07D401/14, C07D413/12, C07D495/105, C07D235/26, A61K31/454, A61K31/5377
A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/538, A61K31/4365, A61P9/10, A61P3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/54153, A1 (KOWA COMPANY, LTD) 3. 12月. 1998 (03. 12. 98)	1-19
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 35, (23), 4384-92 (1992)	1-19

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 18. 09. 00	国際調査報告の発送日 26.09.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一 印	4P 9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USPTO)

147

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

RECD 30 MAR 2001

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 A01123M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04203	国際出願日 (日.月.年) 27.06.00	優先日 (日.月.年) 28.06.99
国際特許分類 (IPC) Int.Cl' C07D235/28, C07D401/12, C07D401/14, C07D413/12, C07D495/04, C07D235/26, A61K31/454, A61K31/5377, A61K31/4709, A61K31/4725, A61K31/538, A61K31/4365, A61P9/10, A61P3/06		
出願人（氏名又は名称） 富士写真フィルム株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。
<input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u> </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.06.00	国際予備審査報告を作成した日 12.03.01
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 横尾 俊一 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

THIS PAGE BLANK (USP)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかつたものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 20

理由：

この国際出願又は請求の範囲 20 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 20 は、治療による人体の処置方法であり、PCT 34条(4)(a) (i) 及び PCT 規則 67.1(iv) に該当するため、この国際予備審査機関が予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 20 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-19

有

請求の範囲

無

進歩性 (I S)

請求の範囲 1-19

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲 1-19

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1-19

WO, 98/54153, A1 (KOWA COMPANY, LTD)

3. 12月. 1998 (03. 12. 98)

には、マクロファージの泡沫化を抑制するピペラジン誘導体が記載されているが、本願化合物は、ベンズイミダゾールの置換基としてモルホリン、ピペリジンを有するものであり、相違する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

RECEIVED

01.10. 1 P1

SIKs & Co.

mak

Date of mailing (day/month/year) 20 September 2001 (20.09.01)	
Applicant's or agent's file reference A01123M	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/04203	International filing date (day/month/year) 27 June 2000 (27.06.00)
Applicant FUJI PHOTO FILM CO., LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,AU,CA,CH,CN,CZ,FI,NO,NZ,PL,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CR,CU,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,GB,GD,GE,GH,GM,HR,
HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,PT,SD,
SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des C lombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Elliott PERETTI Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ATENT COOPERATION TRE, ., Y

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

Date of mailing: 04 January 2001 (04.01.01)	To: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No.: PCT/JP00/04203	Applicant's or agent's file reference: A01123M
International filing date: 27 June 2000 (27.06.00)	Priority date: 28 June 1999 (28.06.99)
Applicant: AOKI, Kozo et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
27 June 2000 (27.06.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2001年1月4日 (04.01.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/00588 A1

(51)国際特許分類⁷: C07D 235/28, 401/12, 401/14, 413/12, 495/105, 235/26, A61K 31/454, 31/5377, 31/4709, 31/4725, 31/538, 31/4365, A61P 9/10, 3/06

(21)国際出願番号: PCT/JP00/04203

(22)国際出願日: 2000年6月27日 (27.06.2000)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願平11/181142 1999年6月28日 (28.06.1999) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 富士写真フィルム株式会社 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) [JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼210番地 Kanagawa (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 青木幸三 (AOKI, Kozo) [JP/JP], 相川和広 (AKIKAWA, Kazuhiro) [JP/JP], 川上雅之 (KAWAKAMI, Masayuki) [JP/JP]; 〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真フィルム株式会社 足柄研究所内 Kanagawa (JP). 鶴永

(74)代理人: 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

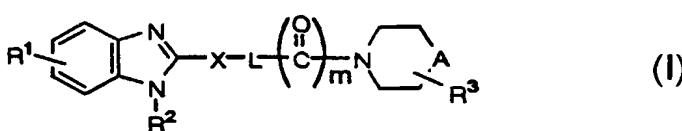
添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTがゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54)発明の名称: ベンズイミダゾール化合物及びこれを含む医薬

WO 01/00588 A1



lower alkoxy; R² is hydrogen, alkyl, or acyl; R³ is a substituent on the ring; A is O or CH₂, or alternatively A represents a CH group binding to an adjacent carbon atom through a double bond; L is C₄-C₈ alkylene or an ethylene-oxy connecting group represented by the general formula: (CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂ (wherein n is 1 or 2); X is O, S, or methylene; and m is 0 or 1.

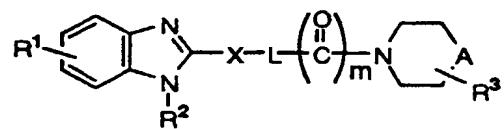
[統葉有]

(57) Abstract: Benzimidazole compounds of general formula (I) or salts thereof, which exhibit inhibitory activities against the conversion of macrophages into foam cells and are useful as the active ingredient of drugs to be used in the prevention and/or treatment of arteriosclerosis wherein R¹ is hydrogen, halogeno, lower alkyl, or



(57) 要約:

マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な式（I）：[R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基を示し；R²は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し；R³は環上の置換基を示し；AはO若しくはCH₂、又は隣接の炭素原子と二重結合を形成したCHを示し；LはC₄～C₈のアルキレン基又は(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂（nは1又は2を示す）で表わされるエチレンオキシ連結基を示し；XはO、S、又はメチレン基を示し；mは0又は1を示す]で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩。



12T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A01123M	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP00/04203	International filing date (day/month/year) 27 June 2000 (27.06.00)	Priority date (day/month/year) 28 June 1999 (28.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 235/28, 401/12, 401/14, 413/12, 495/04, 235/26, A61K 31/454, 31/5377, 31/4709, 31/4725, 31/538, 31/4365, A61P 9/10, 3/06		
Applicant FUJI PHOTO FILM CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 June 2000 (27.06.00)	Date of completion of this report 12 March 2001 (12.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04203

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:* the international application as originally filed the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing: contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04203

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 20

because:

the said international application, or the said claims Nos. 20
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

The subject matter of claim 20 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. 20

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04203

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 1-19

WO, 98-54153, A1 (Kowa Co., Ltd.), 3 December, 1998 (03.12.98)

describes piperazine derivatives for inhibiting the foaming of macrophages, but the compounds of the present application are different from them, since the compounds have morpholine or piperidine as a substituent group of benzimidazole.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明細書

ベンズイミダゾール化合物及びこれを含む医薬

技術分野

本発明は、医薬の有効成分として有用なベンゾイミダゾール化合物に関する。

背景技術

近年平均寿命の伸びに伴い、動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などいわゆる成人病が増加し続けている。特に、高カロリー・高コレステロール食を多くとることによって高脂血症及びこれに起因する動脈硬化症が急増しており、大きな社会問題となってきている。現在、高脂血症及び動脈硬化症の薬物療法としては、対症療法的に血中コレステロールを低下させることが行われているが、動脈硬化巣そのものの縮退が期待できる薬物は現在のところ臨床使用されていない。動脈硬化症は血管の内膜肥厚と脂質蓄積などの病変を特徴とする疾患であり、最近の生化学的知見からマクロファージの泡沫化が動脈硬化巣の形成の中心的な役割を果たしていることが明らかとなってきている。従って、マクロファージの泡沫化を抑制することによって、動脈硬化症の形成を阻害して動脈硬化を予防し、あるいは動脈硬化巣を縮退させて動脈硬化症を根治できる可能性があるが、従来、このような作用を有する薬剤は知られていない。

コレステロールの腸管での吸収や代謝に関する酵素、A C A Tの阻害剤(例えば、Bio. Med. Chem. Lett., Vol.5(2), 167-172 (1995)記載のイミダゾール誘導体)が動物実験において血中コレステロールを低下させ、マクロファージの泡沫化を抑制させることが提唱されているが(例えば、国際公開WO 98/54153号記載のピベラジン誘導体)、この化合物はA C A T阻害活性を指向しており、マクロファージの泡沫化を必ずしも抑制できるわけではなく、その効果も不十分である。

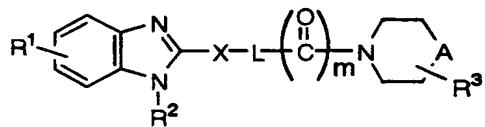
本発明の課題は、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有し、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な化合物を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有し、高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用な化合物を提供することある。

発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、下記の式（I）で示される新規なベンズイミダゾール化合物が、マクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療剤や高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用であることを見出した。

本発明の式（I）で表わされる化合物は、A C A T 阻害活性とは独立にマクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、この作用によって動脈効果の予防及び／又は治療に顕著な効果が得られる。ベンズイミダゾール化合物としては、他の用途の医薬品の有効成分として（例えば、国際公開WO 95/34304号に記載の化合物）、又は医薬や農薬などの合成中間体として（例えば、Chim. Chronika., Vol.9(3), 239-246(1980)）知られたものがあるが、実施例で説明するように、従来公知のベンズイミダゾール化合物はマクロファージの泡沫化を全く抑制せず、本発明の化合物の特異的な作用をなんら示唆するものではない。

すなわち、本発明より、下記式（I）：

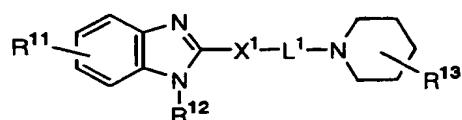


〔式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し；R²は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し；R³は窒素原子とAとを含む環

の環上の 1 又は 2 個以上の置換基（水素原子を含む）を示し； A は O 若しくは C H₂、又は隣接の炭素原子と二重結合を形成した C H を示し； L は C₄～C₈ のアルキレン基又は (C H₂ C H₂ O)_n C H₂ C H₂ (式中、n は 1 又は 2 を示す) で表わされるエチレンオキシ連結基を示し； X は O、S、又はメチレン基を示し； m は 0 又は 1 を示す]

で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩が提供される。

また、本発明により、下式 (II) :



[式中、R¹¹ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の 1 又は 2 個以上の置換基を示し； R¹² は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し； R¹³ は水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基、アシル基、シアノ基、カルバモイル基、及びアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれるピベリジン環上の 1 又は 2 個以上の置換基を示し； L¹ は C₄～C₈ のアルキレン基を示し； X¹ は O、S、又はメチレン基を示す] で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩が提供される。

別の観点からは、上記式 (I) 又は式 (II) で表される化合物又はその塩の製造方法、及び上記式 (I) 又は式 (II) で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。上記医薬の好ましい態様として、有効成分である上記化合物又は生理学的に許容されるその塩と製剤用添加物とを含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬は、例えば、高脂血症の予防及び／又は治療、動脈硬化症の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。また、マクロファージの泡沫化抑制剤、動脈硬化巣縮退剤、動脈硬化巣形成阻害剤としても有用である。

別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記式（I）又は式（II）で表される化合物又はその塩の使用、及び高脂血症の予防及び／又は治療方法、並びに動脈硬化症の予防及び／又は治療方法であって、上記式（I）又は式（II）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、低級アルキル基又は低級アルキル部分を含む置換基（例えば低級アルコキシ基など）の低級アルキル部分としては直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、例えば、炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基など）を用いることができる。本明細書においてハロゲン原子という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。

本明細書においてアルキル基又はアルキル部分を含む置換基（例えばアルコキシ基、アルカノイル基など）のアルキル部分としては直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、例えば、炭素数1～8のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ブチル基、オクチル基など）、好ましくは炭素数1～4のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基）が挙げられる。アリール基又はアリール部分を含む置換基（アリールカルボニル基など）のアリール部分としては、6から10員環の単環性又は2環性アリール基が好適であり、より具体的にはフェニル基又はナフチル基などを用いることができる。アルキル基若しくはアルキル部分を有する置換基のアルキル部分、低級アルキル基若しくは低級アルキル部分を有する置換基の低級アルキル部分、又はアリール基は、任意の位置に1又は2個以上の置換基を有していてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。

アシル基としてはアルカノイル基、アリールカルボニル基、アルキルスルホニ

ル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、カルバモイル基などが挙げられる。アルカノイル基としては炭素数1～8のアルカノイル基（例えば、アセチル基、ブタノイル基、オクタノイル基など）、好ましくは炭素数1～4のアルカノイル基（例えば、アセチル基、ブタノイル基など）が挙げられる。アリールカルボニル基としては炭素数6～10のアリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基）が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては炭素数1～8のアルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基など）、好ましくは炭素数1～4のアルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）が挙げられる。

アルキルスルホニル基としては炭素数1～8のアルキルスルホニル基（例えばメタンスルホニル基、ブタンスルホニル基、オクタンスルホニル基など）を挙げることができ、アリールスルホニル基としては炭素数6～10のアリールスルホニル基（例えばベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル基など）を挙げることができる。スルファモイル基としては炭素数0～8のスルファモイル基（例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、オクチルスルファモイル基、ヘキサデシルスルファモイル基、フェニルスルファモイル基など）、好ましくは炭素数0～4のスルファモイル基（例えばスルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基など）が挙げられる。カルバモイル基としては炭素数0～8のカルバモイル基（例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、オクチルカルバモイル基、ヘキサデシルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基など）、好ましくは炭素数0～4のカルバモイル基（例えばメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基など）が挙げらる。上記のアシル基は、任意の位置に1又は2個以上の置換基を有していてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なるっていてもよい。

R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基から

なる群から選ばれるベンゼン環上の 1 又は 2 個以上の置換基を示す。2 個以上の置換基を示す場合には、それらは同一でも異なっていてもよく、ベンゼン環上の置換位置も特に限定されない。R¹が示すハロゲン原子としては、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が挙げられる。R¹としては水素原子、メチル基、メトキシ基、又は塩素原子が好ましく、水素原子であることがさらに好ましい。

R²としては、水素原子、C₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルカノイル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。Lは連結基を示し、より具体的には炭素数4～8のアルキレン基（例えばブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、オクタメチレン基など）又は下記式：(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂（式中、nは1又は2を示す）で表されるエチレンオキシ連結基を示す。これらの連結基は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。Lで表される連結基としては、好ましくは炭素数5～8のアルキレン基（ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基など）又は上記エチレンオキシ連結基であり、特に好ましくは炭素数5～6のアルキレン基である。XとしてはO又はSが好ましく、特に好ましいXはSである。mは0又は1を表し、好ましくは0である。

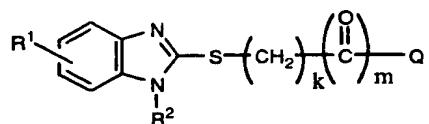
AはO又はCH₂を示すか、あるいは隣接の炭素原子と二重結合を形成するCHを示す。R³は環構成要素としてA及び窒素原子を含む環の環上に存在する1又は2個以上の置換基（水素原子を含む）を示す。環上に存在する置換基の種類、置換位置、個数は特に限定されない。また、R³が示す複数の置換基が互いに連結して、飽和、部分飽和、又は芳香族の炭化水素環、あるいは1又は2個以上のヘテロ原子（例えば窒素原子、酸素原子、イオウ原子など）を環構成原子として含む飽和、部分飽和、又は芳香族の複素環を形成していてもよい。A及び窒素原子を含む環の具体的な例としては、ピベリジン環、モルホリン環、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン環、デカヒドロキノリン環、デカヒドロイソキノリン環などが挙げられる。

R^3 が示す置換基の好ましい例としては、水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ式、アミノ基、アシル基、シアノ基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基が挙げられ、これらの基にさらに置換基を有していてもよい。A及び窒素原子を含む環としては、他の環と縮合していないもの（具体的にはピペリジン環、モルホリン環）が好ましく、ピペリジン環が最も好ましい。これらの環は、 R^3 として、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、及びシアノ基からなる群から選ばれた基を1又は2個以上有していることが好ましい。

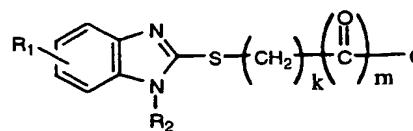
特に好ましいイミダゾール化合物は上記の(II)で表される。 R^{11} 及び R^{12} の好ましい例は前述の R^1 及び R^2 について説明したものとそれ同じである。 R^{13} に定義される基についても上記に説明したものを好適に用いることができる。 L^1 で表されるアルキレン基は直鎖又は分枝鎖のいずれでもよく、例えばブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、オクタメチレン基などを挙げることができる。好ましくは炭素数5～8のアルキレン基（例えばペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基など）であり、炭素数5～6のアルキレン基が特に好ましい。 X^1 としてはO又はSが好ましく、特に好ましい X^1 はSである。

R^{11} としては水素原子、メチル基、メトキシ基、塩素原子が好ましく、水素原子が特に好ましい。 R^{12} としては水素原子、 C_1 ～ C_4 のアルキル、又は C_1 ～ C_4 のアルカノイル基であり、水素原子が特に好ましい。 R^{13} としてはアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、シアノ基が好ましい。

以下に本発明の好ましい化合物を例示するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

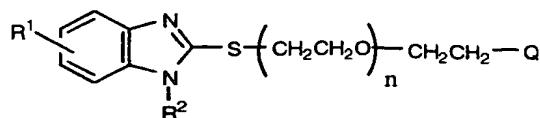


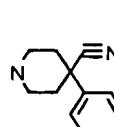
No.	k	R ¹	R ²	m	Q	No.	k	R ¹	R ²	m	Q
1	5	H	H	0		15	5	H	H	0	
2	5	H	H	0		16	5	H	H	0	
3	5	H	H	0		17	8	H	H	0	
4	4	H	H	1		18	5	H	H	0	
5	5	H	H	0		19	5	5-OCH3	H	0	
6	5	H	C3H7	0		20	5	5-Cl	H	0	
7	5	H	COC2H5	0		21	5	H	H	0	
8	5	H	H	0		22	5	H	H	0	
9	5	5-CH3	H	0		23	4	H	H	0	
10	6	H	H	0		24	5	H	H	0	
11	6	H	H	0		25	5	H	H	0	
12	4	H	H	1		26	4	H	H	0	
13	5	H	H	0		27	5	H	H	0	
14	5	H	H	0							

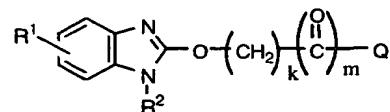


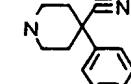
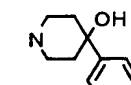
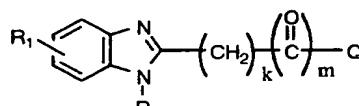
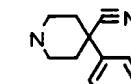
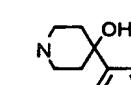
No.	k	R ¹	R ²	m	Q
28	5	H	H	0	
29	5	H	H	0	
30	5	H	H	0	
31	5	H	H	0	
32	8	H	H	0	
33	4	H	H	1	
34	5	H	H	0	
35	5	H	H	0	
36	5	H	H	0	
37	5	H	H	0	
38	5	H	H	0	
39	5	H	H	0	

No.	k	R ¹	R ²	m	Q
40	5	H	H	0	
41	5	H	H	0	
42	4	H	H	0	
43	6	H	H	0	
44	8	H	H	0	
45	5	H	H	0	
46	6	H	H	0	
47	4	H	H	0	
48	5	H	H	0	
49	5	H	H	0	



No.	R ¹	R ²	n	Q
50	H	H	1	
51	H	H	2	
52	H	H	1	
53	H	H	2	
54	H	H	1	



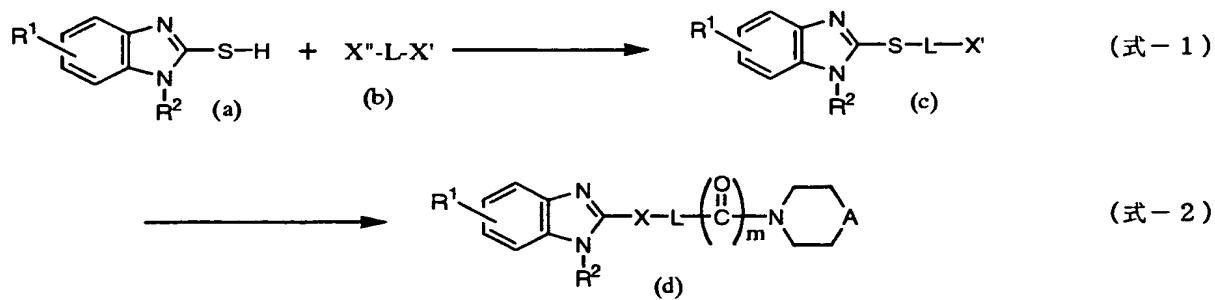
No.	k	R ¹	R ²	m	Q
55	5	H	H	0	
56	5	H	H	0	
					
57	6	H	H	0	
58	6	H	H	0	

上記の式(I)及び式(II)で表される本発明の化合物は酸付加塩を形成する場合があるが、酸付加塩は本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、又は磷酸塩などの鉱酸塩の他、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。また、置換基の種類によっては塩基付加塩を形成する場合もある。さらに、本発明の化合物又はその塩は水和物又は溶媒和物として存在することがある。遊離形態若しくは塩の形態の化合物、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物はいずれも本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物は置換基の種類によっては1又は2個以上の不斉炭素を有する

場合がある。このような場合、1又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体、および2個以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体などの立体異性体が存在することがある。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物は、例えば、以下のスキームに従って容易に入手可能な原料化合物から当業者に周知の方法により製造できる。これらの方法の具体的方法は本明細書の実施例に詳細に説明されており、以下に述べる一般的な説明と実施例とを参照し、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変や修飾を加えることにより、当業者は本発明の化合物を容易に製造することができる（スキーム中の記号は前記と同義である）。



XがSの場合、2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体（a）と連結鎖（L）とを有する化合物（b）（塩化物、臭化物、又はヨウ化物などの2官能性ハライド化合物やトシレート、メタンスルホネートなどのスルホネート化合物など、より具体的には、例えばジブロモベンタン、ビス-2-クロロエチルエーテルなど）とを反応させ、片方が2-メルカプトベンズイミダゾール誘導体で交換した化合物（c）を得る。溶媒としてはアルコール類やアセトニトリルなどを使用でき、反応温度は室温から150°C、好ましくは50°C～120°C程度である。また、トリエチルアミンなどの塩基を脱酸剤として用いると反応が容易に進行し、反応温度を下げ、あるいは反応時間を短くすることが可能になることがある。

化合物（b）において片方のみがハライド又はスルホネート（残る官能基は必

要に応じて水酸基又はアセテートなどを使用でき、このときの反応条件は前述と同様である)の化合物を反応させ、化合物(c)においてX'をハライド又はスルホネートに変換してもよい。例えば、水酸基からハライド又はスルホネートに変換するにはトシリクロライドや四臭化炭素ートリフェニルホスフィンなどの定法に従って行うことができる。ハライド又はスルホネートである化合物(c)をキー化合物として、各種ピペリジン誘導体やモルホリン誘導体を反応させることによって目的とする化合物(d)を得ることができる。溶媒としてはアルコール類やアセトニトリルなどを使用でき、反応温度は室温から150°C、好ましくは50°C~120°C程度である。また、トリエチルアミンなどの塩基を脱酸剤として用いることで反応が容易に進行し、反応温度を下げ、あるいは反応時間を短くすることも可能になる場合がある。

また、別法として、ピペリジン誘導体やモルホリン誘導体と連結鎖を有するハライド又はスルホネートである化合物(b)とを反応させた後に、2-メルカプトベンズイミダゾールを反応させることにより目的の化合物(d)を合成することもできる。用いる化合物の反応性を考慮して、どちらのルートを経て合成するかの選択を適宜行なうことが可能である。

mが1である化合物(アミド結合を有する)は、2-メルカプトベンズイミダゾール(a)と連結鎖を有する ω -ハロカルボン酸又は ω -ハロカルボン酸エステルとを用いて上記と同様に反応させ化合物(c)においてX'がカルボン酸(又はエステル体:アルコール中で反応させた場合は原料にカルボン酸を用いてもエステル体が生成する場合がある)を得ることができる。この化合物をピペリジン誘導体やモルホリン誘導体と縮合させて、化合物(d)を得ることができる。エステル体とピペリジン誘導体やモルホリン誘導体とを直接縮合させて合成することも可能であるが、カルボン酸を酸ハライドに変換して反応させるか、カルボジイミドのような脱水縮合剤を用いることが好ましい。mが1である化合物(d)をボランなどで還元してmが0の化合物を製造することができる。

Xが0の場合は、ベンズイミダゾールの1位の窒素原子を保護した2-クロロ

ベンズイミダゾールとジオール体の片方の水酸基とを反応させ、残るもう一方の水酸基をスルホネートに変換した後にピペリジン誘導体やモルホリン誘導体を反応させて、最後に保護基を脱離することにより目的とする化合物 (d) を得ることができる。Xがメチレンの場合は、o-フェニレンジアミンと ω -ヒドロキカルボン酸とを、例えば塩酸中で加熱することにより脱水縮合させることによりベンズイミダゾール骨格を合成できる。続いて、残る水酸基をトシリクロライドや四臭化炭素-トリフェニルホスフィンを用いた定法によりスルホネート又はハライドに変換した後に、ピペリジン誘導体やモルホリン誘導体を反応させて目的とする化合物 (d) を得ることができる。

本発明の化合物は、動脈硬化症における動脈硬化巣の形成に関するマクロファージの泡沫化を強力に抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分、あるいは血中コレステロールを低下させることによる高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、泡沫化したマクロファージが動脈壁に進入すると、それが引き金となって動脈壁の平滑筋の異常増殖を惹起させ、動脈硬化症が発症することが知られている(Schaffner, T. et al., Amer. J. Pathol., pp.57-73, 1980; Gerrity, R.G., Amer. J. Pathol., 103, pp.181-190, 1981)。本発明の医薬は、動脈硬化巣の形成に関するマクロファージの泡沫化を抑制することにより、動脈硬化巣の形成を直接抑制するとともに、動脈硬化巣の縮退を可能にする。従って、本発明の医薬は、種々の原因で惹起される動脈硬化症や高脂血症の治療及び／又は予防に有用である。

本発明の医薬の有効成分としては、上記式 (I) で表わされる化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。式 (I) で表わされる化合物のうち、式 (II) で表わされる化合物が好適である。上記医薬の投与形態は特に制限されず、経口的又は非経口的に投与することができるが、経口投与が好ましい。本発明の医薬としては、有効成分である上記物質をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上

記物質に対して、必要により製剤用添加物を加えて、当業者に周知な形態の医薬組成物として提供されることが望ましい。

経口投与に適する医薬組成物の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤。散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤などを挙げることができる。非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、座剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、又は貼付剤などを挙げることができる。製剤用添加物としては、賦形剤、崩壊剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調整剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができ、これらを適宜組み合わせて用いてもよい。

例えば、経口投与、経皮投与、又は経粘膜投与に適する医薬組成物の製造には、製剤用添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の賦形剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。また、フロン、ジェチルエーテル、又は圧縮ガス等の噴射剤；ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ポリイソブチレン、ポリブテン等の粘着剤；木綿布又はプラスチックシート等の基布等の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造してもよい。

注射又は点滴用に適する医薬組成物の製造には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤、無機塩、有機酸、無機塩基、又は有機塩基等のpH調整剤等の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の医薬の投与量は特に制限されず、投与形態、治療及び／又は予防の目

的、患者の年齢、体重、症状等に応じて適宜選択することができる。例えば、静脈内投与の場合には、成人1人あたり有効成分量として10 mg～400 mg／日程度を投与すればよく、経口投与の場合には、成人1人あたり有効成分量として10 mg～800 mg／日程度投与すればよい。好ましい投与量はそれぞれ成人一人あたり有効性分量として10 mg～100 mg／日、10 mg～300 mg／日である。本発明の医薬は1日あたり1回ないし数回に分けて投与してもよく、投与期間も患者の年齢や症状の改善等に応じて任意に定めることができる。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1：5-(ベンズイミダゾイル-2-チオ)ベンチルプロマイドの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール6.0 gと1,5-ジプロモベンタン60 gとをエタノール50 mlに溶かし、6時間加熱還流した。減圧で溶媒を留去した後に酢酸エチル50 mlとヘキサン50 mlでダイジェストし固体物約12 gを得た。このものに水100 mlを加え、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油溶物を酢酸エチルで抽出し、水洗後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(クロロホルム)して8.7 gの粗結晶を得た。このものはエタノールより再結晶し目的とする表記化合物7.8 g(収率66%)を得た。

融点 126～127°C

MS(FAB⁺)： m/z 300(MH⁺)

例2：1-(5-(ベンズイミダゾイル-2-チオ)ベンチル)ビペリジン(化合物1)の合成

5-(ベンズイミダゾイル-2-チオ)ベンチルプロマイド0.3 gとビペリジン0.2 gにアセトニトリル3 mlを加え、5時間加熱還流した。少量の水を

添加したところ結晶が析出した。結晶を濾集し、乾燥して 0.28 g の表記目的物を得た（収率 9.2 %）。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.44 (m, 4H), 1.56 (m, 6H), 1.73 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 3.28 (t, 2H),
7.17 (m, 2H), 7.47 (br, 2H), 10.4 (br, 1H)

MS (FAB⁺): m/z 304 (MH⁺)

例 2 と同様にして原料を変更することにより、以下の化合物を合成した。但し、反応系から結晶がでない場合は、水を添加して酢酸エチルにて抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。その後の処理については各化合物の説明に記した。

(化合物 2) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（メタノール：塩化メチレン = 1 : 10）後、酢酸エチル／ヘキサンより晶析、収率 9.3 %

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.48 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.43 (m, 4H), 3.32 (t, 2H), 3.71 (m, 4H),
7.19 (m, 2H), 7.34 (br, 1H), 7.66 (br, 1H), 9.95 (br, 1H)

MS (FAB⁺): m/z 306 (MH⁺)

(化合物 3) 含水アセトニトリルより晶析、収率 9.5 %

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

0.90 (d, 3H), 1.27 (t, 2H), 1.41 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.74 (t, 2H),
1.93 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.95 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.48 (br, 2H)

MS (FAB⁺): m/z 318 (MH⁺)

(化合物 5) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製（メタノール：塩化メチ

レン=1：10) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率75%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.24(t, 3H), 1.49(m, 4H), 1.76-2.02(m, 8H), 2.31(m, 3H), 2.88(brd, 2H),
3.30(t, 2H), 4.12(q, 2H), 7.18(m, 2H), 7.50(br, 2H), 10.05(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 376 (MH⁺)

(化合物8) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:5) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率88%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.4-1.7(m, 6H), 1.76(m, 2H), 1.90(m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.33(t, 2H), 2.79(m, 2H), 3.30(t, 2H), 3.71(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.49(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

(化合物10) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率88%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.90(d, 3H), 1.29(m, 4H), 1.45(m, 4H), 1.64(d, 2H), 1.72(m, 2H), 1.75(m, 3H),
2.30(m, 2H), 2.95(d, 2H), 3.29(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.49(br, 2H), 9.9(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 332 (MH⁺)

(化合物11) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10) 後、含水アセトニトリルより晶析、収率75%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.35(m, 2H), 1.46(m, 4H), 1.77(m, 2H), 2.33(m, 2H), 2.45(m, 4H), 3.32(t, 2H),
3.73(m, 4H), 7.19(m, 2H), 7.50(br, 2H), 9.45(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

(化合物 1 3) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5)、油状物、収率 9 3 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.49(m, 6H), 1.69(m, 8H), 1.92(m, 4H), 2.32(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.66(m, 4H),
3.00(d, 2H), 3.31(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 386 (MH⁺)

(化合物 1 4) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10)、油状物、収率 9 1 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.85(d, 6H), 1.46(m, 7H), 1.71' m, 5H), 2.33(dd, 2H), 2.93(d, 2H), 3.28(t, 2H),
7.17(m, 2H), 7.47(br, 2H), 10.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 332 (MH⁺)

(化合物 1 5) 含水アセトニトリルより晶析、収率 7 7 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.32(m, 2H), 1.49(m, 6H), 1.68(m, 5H), 1.93(m, 3H), 2.29(dd, 2H), 2.96(d,
2H), 3.29(t, 2H), 3.68(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.48(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 347 (MH⁺)

(化合物 1 6) 含水アセトニトリルより晶析、収率 7 5 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.15(d, 6H), 1.49(m, 4H), 1.76(m, 4H), 2.31(dd, 2H), 2.75(d, 2H), 3.33(t,
2H), 3.69(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.55(br, 2H), 9.6(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 334 (MH⁺)

(化合物 17) 酢酸エチル/ヘキサンより晶析、収率 58%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.28(m, 6H), 1.45(m, 4H), 1.75(m, 2H), 2.36(dd, 2H), 2.50(m, 4H), 3.33(t, 2H),
3.76(m, 4H), 7.19(m, 2H), 7.55(m, 2H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 348 (MH⁺)

(化合物 18) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール: 塩化メチレン=1:10)、油状物、収率 85%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.09(m, 2H), 1.27(m, 5H), 1.40(m, 4H), 1.63(m, 4H), 1.79(m, 4H), 2.05(m, 1H),
2.24(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.98(m, 1H), 2.34(t, 2H), 7.18(m, 2H),
7.52(m, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 358 (MH⁺)

(化合物 21) 含水アセトニトリルより晶析、収率 98%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.85(d, 3H), 1.39(m, 2H), 1.54(m, 4H), 1.67(m, 6H), 1.86(m, 1H), 2.33(dd, 2H),
2.94(t, 2H), 3.27(t, 2H), 7.16(m, 2H), 7.47(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 318 (MH⁺)

(化合物 22) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール: 塩化メチレン=1:10)、油状物、収率 81%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.50(m, 4H), 1.59(m, 2H), 1.73(m, 3H), 1.92(m, 1H), 2.09(m, 1H), 2.32(m, 2H),
2.57(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.88(m, 1H), 3.37(t, 2H), 6.91(br, 2H), 7.17(m, 2H),
7.49(br, 2H), 8.2(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 347 (MH⁺)

(化合物23) 含水アセトニトリルより晶析、収率69%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.92(d, 3H), 1.31(m, 3H), 1.6-1.8(m, 6H), 1.98(t, 2H), 2.42(t, 2H), 2.96(d, 2H), 3.26(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 304 (MH⁺)

(化合物24) 含水アセトニトリルより晶析、収率91%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.08(d, 3H), 1.3-1.6(m, 6H), 1.64(m, 4H), 1.75(m, 2H), 2.18(m, 1H), 2.34(m, 2H), 2.64(m, 1H), 2.85(m, 1H), 3.31(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 318 (MH⁺)

(化合物25) 含水アセトニトリルより晶析、収率87%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.2-1.9(m, 19H), 2.2-2.7(m, 5H), 3.28(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.48(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 358 (MH⁺)

(化合物26) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率72%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.68(m, 2H), 1.81(m, 2H), 2.41(t, 2H), 2.47(m, 4H), 3.33(t, 2H), 3.73(m, 4H), 7.20(m, 2H), 7.50(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 292 (MH⁺)

(化合物27) 含水アセトニトリルより晶析、収率91%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.15(d, 6H), 1.47(m, 4H), 1.75(m, 6H), 2.32(t, 2H), 2.76(d, 2H), 3.32(t, 2H), 3.70(m, 2H), 7.19(m, 2H), 7.50(br, 2H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 332 (MH⁺)

(化合物28) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:5)、油状物、収率84%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.25(m, 2H), 1.53(m, 4H), 1.69(m, 4H), 1.88(m, 2H), 2.31(m, 4H), 2.55(m, 1H), 2.80(m, 1H), 3.25(t, 2H), 3.66(m, 1H), 3.80(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.51(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 334 (MH⁺)

(化合物29) 含水アセトニトリルより晶析、収率96%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.3-1.8(m, 10H), 2.25(t, 1H), 2.42(m, 2H), 2.77(m, 1H), 2.97(m, 2H), 3.26(m, 3H), 3.49(m, 1H), 3.72(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.51(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 334 (MH⁺)

(化合物30) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:5)、油状物、収率69%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.45(m, 8H), 1.66(m, 6H), 2.01(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.77(m, 2H), 3.11(m, 1H), 3.19(t, 2H), 3.88(m, 1H), 4.00(m, 1H), 7.19(m, 2H), 7.52(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 348 (MH⁺)

(化合物31) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:5)、油状物、収率98%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.4-1.7(m, 8H), 1.76(m, 4H), 2.33(m, 3H), 2.40(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.86(m, 1H), 7.19(m, 2H), 7.51(br, 2H), 10.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

(化合物32) 含水アセトニトリルより晶析、収率89%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.92(d, 3H), 1.27(m, 5H), 1.36(m, 3H), 1.53(m, 2H), 1.9-1.9(m, 7H), 1.99(t, 2H), 2.36(dd, 2H), 2.99(d, 2H), 3.32(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.51(br, 2H), 10.2(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 360 (MH⁺)

(化合物36) 含水アセトニトリルより晶析、収率80%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.52(m, 2H), 1.6-1.9(m, 4H), 2.53(t, 2H), 2.75(t, 2H), 2.91(t, 2H), 3.33(t, 2H), 3.64(s, 2H), 7.0-7.2(m, 7H), 7.5(br, 1H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 352 (MH⁺)

例3: 1-(5-(2-ベンズイミダゾイルチオ)ペンチル)-4-シアノ-4-フェニルピペリジン(化合物39)の合成

5-(2-ベンズイミダゾイルチオ)ペンチルブロマイド0.3gと4-シアノ-4-フェニルピペリジン0.23gにアセトニトリル2.5mlとトリエチルアミン0.17mlを加え、16時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢エチルで抽出し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧で留去した(0.35g)。シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:10)で精製した。含水アセトニトリルより晶析して0.29gの表記目的物を得た(収率76%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.52(m, 4H), 1.81(m, 2H), 2.10(m, 4H), 2.45(m, 4H), 3.02(m, 2H), 3.35(t, 2H),
7.19(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.49(m, 2H), 7.66(br, 1H), 9.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 405 (MH⁺)

例3と同様にして原料を変更することにより、以下の化合物を合成した。但し、反応系から結晶がでない場合は、水を添加して酢酸エチルにて抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。その後の処理については各化合物の説明に記した。

(化合物37) 含水アセトニトリルで晶析、収率66%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.52(m, 2H), 1.65(m, 2H), 2.48(dd, 2H), 2.59(m, 2H), 2.72(t, 2H), 3.17(m, 2H), 3.34(t, 2H), 6.07(t, 1H), 7.1-7.4(m, 8H), 7.68(br, 1H), 9.6(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 378 (MH⁺)

(化合物38) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(酢酸エチル:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率78%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.51(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.58(t, 2H), 2.84(m, 2H), 2.90(m, 2H),
3.32(t, 2H), 3.60(s, 2H), 6.73(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.16(m, 2H), 7.42(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 358 (MH⁺)

(化合物40) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率94%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.43(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.91(s, 3H), 2.11(d, 2H), 2.29(m, 4H),
2.46(dd, 2H), 2.78(m, 2H), 3.30(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.29(m, 5H), 7.59(br, 2H), 10.15(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 422 (MH⁺)

(化合物4 1) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)後、含水アセトニトリルで晶析、収率68%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.50(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.80(m, 4H), 2.26(m, 3H), 2.47(m, 2H), 2.56(m, 2H),
3.33(t, 2H), 7.17(m, 2H), 7.26(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.49(m, 4H), 10.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 396 (MH⁺)

(化合物4 2) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率54%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.73(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.15(m, 4H), 2.52(m, 4H), 3.05(d, 2H), 3.36(t, 2H),
7.19(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.46(m, 3H), 9.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 391 (MH⁺)

(化合物4 3) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率72%

¹H-NMR(CDCl³): (ppm)

1.28(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.77(m, 2H), 2.11(m, 4H), 2.45(m, 4H), 3.17(d, 2H),
3.34(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.48(m, 2H), 7.65(br, 1H), 9.6(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 419 (MH⁺)

(化合物4 4) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)後、含水アセトニトリルで晶析、収率52%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.29(m, 6H), 1.43(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.13(m, 4H), 2.48(m, 4H), 3.20(d, 2H), 3.33(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.36(m, 4H), 7.49(m, 2H), 7.67(br, 1H), 9.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 447 (MH⁺)

(化合物4 5) 含水アセトニトリルで晶析、収率67%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.48(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.76(m, 4H), 2.15(dt, 2H), 2.42(m, 4H), 2.86(d, 2H), 3.33(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.60(br, 2H), 10.05(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 431 (MH⁺)

(化合物4 6) 酢酸エチルで抽出後酢エチル/ヘキサンで晶析、収率68%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.34(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.76(m, 5H), 2.18(dt, 2H), 2.41(m, 4H), 2.85(d, 2H), 3.32(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.26(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.49(m, 2H), 7.54(br, 2H), 9.95(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 410 (MH⁺)

(化合物4 7) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、固体物、収率45%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.6-1.9(m, 7H), 2.21(dt, 2H), 2.53(m, 4H), 2.89(d, 2H), 3.33(t, 2H) 7.18(m,

2H), 7.26(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.49(m, 4H), 9.9(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 382 (MH⁺)

(化合物4-8) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、固体物、収率73%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.44(m, 2H), 1.63(m, 4H), 1.76(m, 5H), 2.34(m, 4H), 2.71(d, 2H), 2.75(s, 2H), 3.33(t, 2H), 7.19(m, 4H), 7.28(m, 3H), 7.50(br, 2H), 10.05(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 410 (MH⁺)

(化合物4-9) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率78%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm) 7.27

1.47(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.04(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.80(d, 2H), 2.97(s, 3H), 3.32(t, 2H), 7.18(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.37(m, 4H), 7.50(br, 2H), 10.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 410 (MH⁺)

例4: 4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)吉草酸エチルの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール11gと5-ブロモ吉草酸14.6gをエタノール50mlに溶かし24時間加熱還流した。冷却後水を加え、水酸化ナトリウム水溶液でpHを8に調整した。析出した結晶を濾集し含水メタノールで洗浄して表記化合物16.9gを得た(収率83%)。

例5: 4-(4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)バレロイル)モルホリン(化合物4)の合成

4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)吉草酸エチル0.56gとモルホリン0.

5.3 g を 100°C で 20 時間加熱した。そのままシリカゲルカラムで精製（メタノール：塩化メチレン = 1 : 10）し 0.37 g の表記化合物を固体物として得た（収率 58%）。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.83(m, 4H), 2.40(t, 2H), 3.26(t, 2H), 3.44(t, 2H), 3.66(m, 6H), 7.19(m, 2H), 7.41(br, 1H), 7.64(br, 1H), 10.82(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

例 6 : 4-(5-(1-プロピルベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル) モルホリン（化合物 6）の合成

4-(5-(ベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル) モルホリン 0.24 g を DMF 1.5 mL に溶かし、炭酸カリウム 0.33 g とヨウ化プロピル 0.16 g を加え、50°C で 10 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出したのち、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムで精製（メタノール：塩化メチレン = 1 : 10）して 0.23 g の表記化合物を油状物として得た（収率 83%）。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.97(t, 3H), 1.53(m, 4H), 1.84(m, 4H), 2.35(t, 2H), 2.44(m, 4H), 3.40(t, 2H), 3.71(m, 4H), 4.06(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.66(m, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 348 (MH⁺)

例 7 : 4-(5-(1-プロピオニルベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル) モルホリン（化合物 7）の合成

4-(5-(ベンズイミダゾリル-2-チオ)ペンチル) モルホリン 0.24 g をジメチルアセトアミド 1 mL とアセトニトリル 2 mL に溶かし、トリエチルアミン 0.17 mL を加えた後にプロピオニルクロライド 0.08 mL を加え 50°C で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出したのち、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製（メタノール：塩化メ

チレン=1:10)して0.27gの表記化合物を油状物として得た(収率93%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.36(t, 3H), 1.55(m, 4H), 1.82(m, 2H), 2.37(t, 2H), 2.47(m, 4H), 3.09(q, 2H), 3.34(t, 2H), 3.73(m, 4H), 7.2(m, 2H), 7.65(m, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 362 (MH⁺)

例8: 1-(4-ブロモバレオイル)-4-メチルピペリジンの合成

4-メチルピペリジン1.09gをアセトニトリル10mlに溶かし、4-ブロモ吉草酸クロライド1.09gを滴下した。2時間攪拌した後に水にあけ、酢酸エチルで抽出した。水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧で溶媒を留去して表記化合物1.07gを得た(収率82%)。

例9: 1-(4-(2-ベンズイミダゾリルチオ)バレオイル)-4-メチルピペリジン(化合物12)の合成

2-メルカプトベンズイミダゾール0.15gと1-(4-ブロモバレオイル)-4-メチルピペリジン0.26gをアセトニトリルに懸濁させ、トリエチルアミン0.17mlを加えて7時間還流した。水を加え酢酸エチルで抽出した。水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)して0.07gの表記化合物を油状物として得た(収率21%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.86(d, 3H), 1.00(m, 2H), 1.57(m, 3H), 1.74(m, 4H), 2.30(m, 2H), 2.49(t, 1H), 2.89(t, 1H), 3.18(m, 2H), 3.69(d, 1H), 4.56(d, 1H), 7.08(m, 2H), 7.44(br, 2H), 11.5(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

例10: 2-(2-(2-クロロエトキシ)エチルチオベンズイミダゾールの合

成

2-メルカプトベンズイミダゾール 6.0 g とビス(2-クロロエチル)エーテル 23 g をエタノール 45 ml に溶かし、トリエチルアミン 0.6 ml を加えて 15 時間還流した。エタノールを減圧で留去した後、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を 80 ml 添加して析出物を洗った。残渣をメタノール 20 ml に溶かし水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した結晶を濾集し、水-メタノール(1:1)で洗ったのち乾燥して、表記化合物 6.5 g を得た。

MS(FAB⁺): m/z 257 (MH⁺)

例 1 1 : 2-(2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エチルチオベンズイミダゾールの合成

2-メルカプトベンズイミダゾール 12.0 g とビス(2-クロロエトキシ)エタン 60 g をエタノール 70 ml に溶かし、トリエチルアミン 1.0 ml を加えて 15 時間還流した。エタノールを減圧で留去した後、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を 80 ml 添加して析出物を洗った。残渣をメタノール 20 ml に溶かし水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧で溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(塩化メチレン)し 16 g の表記化合物を固体として得た。

MS(FAB⁺): m/z 285 (MH⁺)

例 1 2 : 4-(2-(2-ベンズイミダゾイル-2-チオ)エトキシ)エチル)モルホリン(化合物 50)の合成

2-(2-(2-クロロエトキシ)エチルチオベンズイミダゾール 0.26 g とモルホリン 0.19 g をアセトニトリル 2.5 ml に加え、19 時間加熱還流した。冷却後、水を添加し、酢酸エチルで抽出した。水洗、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ

— (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 2) で精製して表記化合物を 0.23 g 得た (収率 75 %)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

2.60(t, 4H), 2.71(t, 2H), 3.28(t, 2H), 3.67(t, 4H), 3.73(t, 2H) 3.83(t, 2H),
7.21(m, 2H), 7.49(m, 3H) —

MS(FAB⁺): m/z 308 (MH⁺)

例 1 2 と同様にして以下の化合物を合成した

(化合物 5 1) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10)、油状物、収率 70 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

2.50(m, 4H), 2.59(t, 2H), 3.33(t, 2H), 3.68(m, 8H), 3.82(t, 2H), 7.19(m, 2H),
7.52(br, 2H), 11.2(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 352 (MH⁺)

(化合物 5 2) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10)、油状物、収率 82 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.83(d, 3H), 1.26(m, 2H), 1.38(m, 1H), 1.63(d, 2H), 2.05(t, 2H), 2.67(t, 2H),
3.08(d, 2H), 3.21(t, 2H), 3.70(t, 2H), 3.78(t, 2H), 7.21(m, 2H), 7.52(br, 2H),
11.7(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

(化合物 5 3) シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 10)、油状物、収率 85 %

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

0.88(d, 3H), 1.26(m, 2H), 1.35(m, 1H), 1.60(d, 2H), 2.00(t, 2H), 2.59(t, 2H),

2.97(d, 2H), 3.33(t, 2H), 3.68(t, 2H), 3.78(t, 2H), 7.19(m, 2H), 7.52(br, 2H), 11.8(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 364 (MH⁺)

(化合物54)シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製(メタノール:塩化メチレン=1:10)、油状物、収率81%

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.96(m, 4H), 2.60(dt, 2H), 2.84(t, 2H), 3.15(d, 2H), 3.30(t, 2H), 3.78(t, 2H), 3.86(t, 2H), 7.10(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.60(m, 3H), 11.1(br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 407 (MH⁺)

例13: 1-(5-(ベンズイミダゾイル-2-オキシ)ベンチル)-4-シアノ-4-フェニルピペリジン(化合物55)の合成

例13a: 2-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾールの合成

1, 5-ベンタジオール3.3gとナトリウム0.4gを窒素雰囲気下で、加熱しながら30分攪拌する。ナトリウムが消失後、2-クロロ-1-イソプロペニルベンズイミダゾール2.9gを含む30mlの無水THFを滴下し、8時間環流する。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物2g(収率51%)を得た。

例13b: 2-(5-プロモベンチルオキシ)-1-イソプロペニルベンズイミダゾールの合成

例13aで得られた化合物1.06gのジクロロメタン20ml溶液に四臭化炭素1.8gとトリフェニルホスフィン1.4gを加え、1時間攪拌する。飽和

NaOH水溶液を加え洗った。減圧下溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物1. 2g(収率91%)を得た。

例13c: 2-(5-ブロモ-2-オキシ)ベンズイミダゾールの合成

例13bで得られた化合物1. 2gを10mlのtBuOHに溶解し、KMnO₄(1. 92g)と0. 1NのNaOH 50mlの混合溶液の30mlをゆっくり滴下し、1時間攪拌する。クロロホルムで3回抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物0. 45(収率43%)を得た。

例13d: 1-(5-(ベンズイミダゾイル-2-オキシ)ベンチル)-4-シアノ-4-フェニルピペリジン(化合物55)の合成

例13cで得られた化合物283mgと4-シアノ-4フェニルピペリジン223mgをトリエチルアミン120mg含むアセトニトリル10ml溶媒中、4.5時間環流した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物170mgを得た(収率44%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.50(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.87(m, 2H), 2.12(m, 4H), 2.48(m, 4H), 3.06(m, 2H), 4.53(t, 2H), 7.07-7.60(m, 9H)

MS(FAB⁻): m/z 387 (M⁻H)

例13と同じ方法で(化合物56)を得た(収率43%)。

¹H-NMR(CDCl₃): (ppm)

1.49(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.83(m, 4H), 2.20(m, 2H), 2.48(m, 4H), 2.87(m, 2H), 4.54(t, 2H), 7.12-7.52(m, 9H)

MS(FAB⁺): m/z 380 (MH⁺)

例14: 2-(5-(4-モルホリノ))-5-メチルベンズイミダゾール(化合物9)の合成

例14a: 2-(5-ヒドロキシベンチルチオ)-5-メチルベンズイミダゾールの合成

5-メチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 2.46 g、5-ブロモベンチルアセテート 3.4 g をエタノール 30 ml に溶解し、攪拌下 7 時間加熱環流した。室温まで冷却した後、2 N 水酸化ナトリウム溶液 22.5 ml を加え室温で 1 時間攪拌した後、水にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール = 95:5)により精製し、薄黄色油状物として表記化合物 3.04 g を得た(収率 81%)。

例14b: 2-(5-ブロモベンチルチオ)-5-メチルベンズイミダゾールの合成

例14aで得た化合物 1.4 g、四臭化炭素 2.8 g をテトラヒドロフラン 15 ml に加えた後、トリフェニルホスフィン 2.2 g を徐々に加えた。これを室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4:1 ~ 2:2) により精製し、黄色結晶として表記化合物 1.18 g を得た(収率 67%)。

例14c: 2-(5-(4-モルホリノ))-5-メチルベンズイミダゾール(化合物9)の合成

例14bで得た化合物 0.31 g、モルホリン 0.19 g をアセトニトリル 5 ml に加え、攪拌下 8 時間加熱環流した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食

塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=9：1）により精製し、薄黄色油状物として表記化合物0.22gを得た（収率77.0%）。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.5-1.52 (m, 4H), 1.74 (q, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.39-2.45 (m, 7H), 3.27 (t, 2H), 3.72 (t, 4H), 6.98 (d, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.38 (br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 320 (MH⁺)

例15: 2-(5-(4-モルホリノ))-5-メトキシベンズイミダゾール（化合物19）の合成

5-メトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾールを出発物質として例14と同様の方法により合成した。シリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=9：1）により精製し、無色油状物、収率82%。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.32-1.52 (m, 4H), 1.76 (q, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.40-2.48 (m, 4H), 3.26 (t, 2H), 3.70 (t, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (br, 1H), 7.38 (br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 335 (MH⁺)

例16: 2-(5-(4-モルホリノ))-5-クロロベンズイミダゾール（化合物20）の合成

5-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾールを出発物質として例14と同様の方法により合成した。シリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=9：1）により精製し、薄黄色油状物、収率88%

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.32-1.50 (m, 4H), 1.74 (q, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.38-2.45 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.70 (t, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (br, 1H), 7.38 (br, 1H)

MS(FAB⁺): m/z 340 (MH⁺)

例17：1-(5-(4-ベンズイミダゾリル-2-チオ)バレリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物33)の合成

1-(5-ベンズイミダゾリル-2-チオ)バレリックアシッド 1.0 g、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 0.53 gを塩化メチレン 5 mLとビリジン 10 mLの混合溶媒に加え氷浴上で攪拌した。これにWSC 0.92 gを加えた後、室温で4時間攪拌した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 150 mLにあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=9:1)により精製し、白色結晶として表記化合物 0.9 gを得た(収率 62%)。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.70-2.00 (m, 6H), 2.68 (t, 2H), 2.68-2.73 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 7.06-7.20 (m, 6H), 7.39-7.59 (br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 366 (MH⁺)

例18：1-(5-ベンズイミダゾリル-2-チオ)ベンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物34)の合成

例17で得た化合物 73 mg をテトラヒドロフラン 2 mL に加え氷浴上で攪拌した。これに 1 M ボランテトラヒドロフラン錯体 0.6 mL を加え室温で一晩反応させた後、4 N 塩酸ジオキサン溶液 1 mL を加え 1 時間加熱環流した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3.5:1)により精製し、無色油状物として表記化合物 8 mg を得た(収率 12%)。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.38-1.50 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.30 (t, 2H), 6.47-6.58 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.48 (br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 351 (MH⁺)

例 1 7 と同様にして (化合物 3 5) を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.87 (m, 4H), 2.66(br, 2H), 3.31(t, 2H), 3.95(br, 2H), 4.29(t, 2H), 6.91(m, 2H), 7.10(m, 2H), 7.21(m, 2H), 7.51(br, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 368 (MH⁺)

例 1 9 : 2 - (6 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニル) ピペリジノ) ヘプチル) - 1H-ベンズイミダゾール (化合物 5 8) の合成

例 1 9 a : 2 - (6 - ヒドロキシヘプチル) - 1H-ベンズイミダゾールの合成

6 - ヒドロキシヘプタン酸メチル 3. 28 g とフェニレンジアミン 2. 16 g を濃塩酸 10 ml と水 20 ml の混合溶媒に溶解し、攪拌下 24 時間加熱環流した。室温まで冷却した後 1 N 水酸化ナトリウム溶液約 100 ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とで pH を 8 に調整した。これを酢酸エチル 150 ml で 3 回抽出し飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール = 95 : 5) により精製し、薄褐色固体として表記化合物 3. 03 g を得た (収率 70 %)。

例 1 9 b : 2 - (6 - ブロモヘプチル) - 1H-ベンズイミダゾールの合成

例 1 9 a で得た化合物 2. 18 g、四臭化炭素 4. 97 g、トリフェニルフオスフィン 3. 93 g をテトラヒドロフラン 30 ml に加え、室温で 1 晩反応させた。反応後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) により精製し、薄黄色固体として表記化合物 2. 10 gを得た (収率 75%)。

例 19 c : 2-(6-(1-(4-ヒドロキシ-4-フェニル)ピベリジノ)ヘプチル)-1H-ベンズイミダゾール (化合物 58) の合成

例 19 b で得た化合物 0.28 g と 4-ヒドロキシ-4-フェニルピベリジン 0.21 g をアセトニトリル 2.5 mL に加え、攪拌下 8 時間加熱環流した。室温まで冷却した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL に注ぎ、酢酸エチル 50 mL で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1 → 5 : 1) により精製し、白色結晶として表記化合物 0.24 gを得た (収率 64%)。

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): (ppm)

1.30-1.55(m, 4H), 1.70-1.85(m, 4H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.30-2.55(m, 4H),
2.70-2.95(m, 6H), 7.10-7.40(m, 5H), 7.42-7.58 (m, 2H)

MS(FAB⁺): m/z 378 (MH⁺)

例 20 : 2-(6-(1-(4-シアノ-4-フェニル)ピベリジノ)ヘプチル)-1H-ベンズイミダゾール (化合物 57) の合成

例 19 b で得た化合物と 4-シアノ-4-フェニル)ピベリジンとから (19) と同様の方法で合成した。シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) により精製し、酢酸エチル/ヘキサンより晶析、収率 54%。

¹H-NMR (CDCl₃): (ppm)

1.30-1.55(m, 6H), 1.90(q, 2H), 2.06-2.15(m, 4H), 2.34-2.49(m, 4H),
2.90-3.04(m, 4H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 7.45-7.60(m, 4H)

MS(FAB⁺): m/z 387 (MH⁺)

試験例 1

本発明の化合物について動脈硬化症の引き金となっているマクロファージの泡沫化抑制効果を検討した。

(1) マウス腹腔マクロファージを用いた *in vitro* 試験

15週齢の雌ICRマウス（日本SLC製）の頸部を切断して放血したのち、腹腔内にハンクス緩衝液（日本製薬）を注入した。腹部をもんだ後に、これを速やかに回収し、1000回転で5分間遠心することにより腹腔マクロファージを集めた。次いで、集めたマクロファージをGIT培地（和光純薬工業製）に懸濁し、24穴マイクロプレートに播種した。37°C、5%CO₂条件下で2時間培養したのち、培地をダルベッコ変法イーグルMEM培地（日本製薬製）に変換した。さらに37°C、5%CO₂条件下で16時間培養したのち、下記の添加を行った。

1) 被験化合物・・・・DMSO（和光純薬工業製）に溶解したもの

2) リポソーム

PC/PS/DCP/CHOL=50/50/10/75 (nmol)

PC；フォスファチジルコリン（フナコシ製）

PS；フォスファチジルセリン（フナコシ製）

DCP；ジセチルフォスフェイト（フナコシ製）

CHOL；コレステロール（シグマ製）

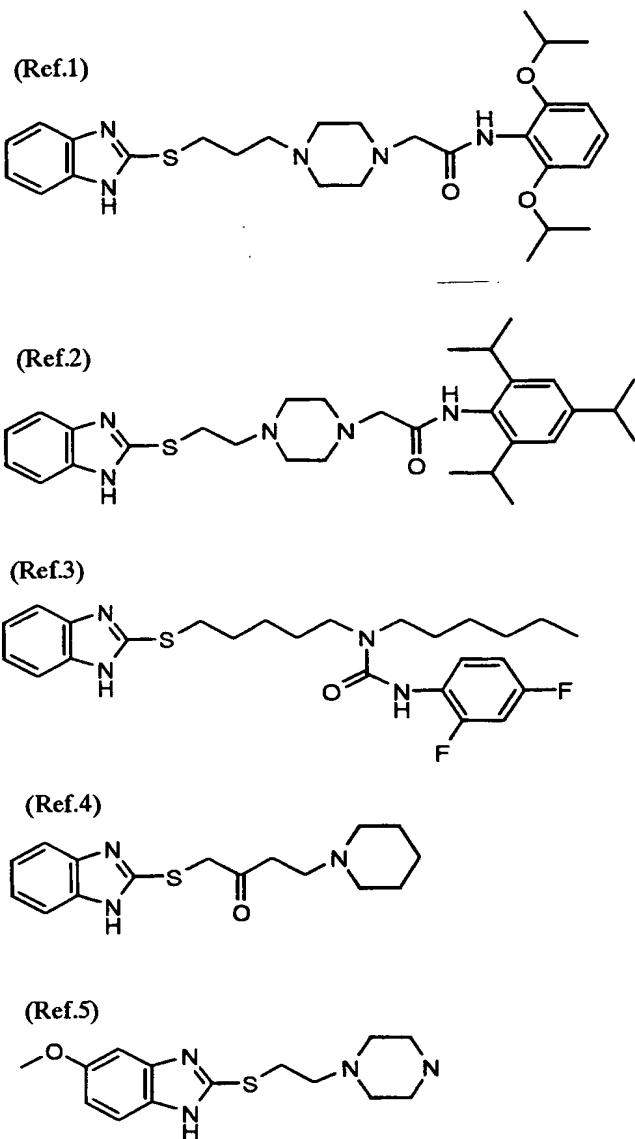
37°C、5%CO₂条件下で更に16時間培養したのち、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出した。抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発光法を用いて生成したコレステロールエステル（CE）を定量した。コレステロールエステルの生成率は、薬物を添加しない対照を100%としたときの比率で算出した。

化合物	投与量	CE生成率 (%)
(1)	5 μM	22

(2)	5 μ M	1 8
(3)	5 μ M	8 . 2
(4)	5 μ M	1 6
(5)	5 μ M	2 1
(6)	5 μ M—	2 7
(7)	5 μ M	2 2
(8)	5 μ M	2 3
(9)	5 μ M	2 1
(10)	5 μ M	1 2
(11)	5 μ M	1 2
(12)	5 μ M	2 4
(13)	5 μ M	1 2
(14)	5 μ M	2 2
(15)	5 μ M	2 3
(16)	5 μ M	1 2
(17)	5 μ M	2 3
(18)	5 μ M	2 2
(19)	5 μ M	2 4
(20)	5 μ M	2 5
(21)	5 μ M	1 4
(22)	5 μ M	1 9
(23)	5 μ M	1 2
(24)	5 μ M	1 8
(25)	5 μ M	1 4
(26)	5 μ M	2 3
(27)	5 μ M	1 5
(28)	5 μ M	4 . 2

(2 9)	5 μ M	1 8
(3 0)	5 μ M	1 9
(3 1)	5 μ M	2 1
(3 2)	5 μ M	1 8
(3 3)	5 μ M	1 8
(3 4)	5 μ M	2 1
(3 5)	5 μ M	2 2
(3 6)	5 μ M	1 8
(3 7)	5 μ M	2 0
(3 8)	5 μ M	1 8
(3 9)	5 μ M	4 . 1
(4 0)	5 μ M	8 . 2
(4 1)	5 μ M	4 . 2
(4 2)	5 μ M	1 8
(4 3)	5 μ M	1 6
(4 4)	5 μ M	7 . 5
(4 5)	5 μ M	2 3
(4 6)	5 μ M	1 8
(4 7)	5 μ M	1 5
(4 8)	5 μ M	2 1
(4 9)	5 μ M	2 2
(5 0)	5 μ M	4 . 6
(5 1)	5 μ M	2 3
(5 2)	5 μ M	1 0
(5 3)	5 μ M	2 2
(5 4)	5 μ M	2 1
(5 5)	5 μ M	2 1

(5 6)	5 μ M	1 8
(5 7)	5 μ M	2 2
(5 8)	5 μ M	2 0
(R e f. 1)	5 μ M	9 5
(R e f. 2)	5 μ M	9 8
(R e f. 3)	5 μ M	7 8
(R e f. 4)	5 μ M	8 9
(R e f. 5)	5 μ M	1 0 2



(Ref. 1) 国際公開WO 98 54 153号記載の化合物 (9)

(Ref. 2) 国際公開WO 98 54 163号の化合物 (49)

(Ref. 3) Bio. Med. Chem. Lett., Vol.5(2), 167-172 (1995)記載の化合物 (3)

(Ref. 4) Chim. Chronika., Vol9(3), 239-246 (1980)記載の合成中間体

(Ref. 5) WO 95 34 304号明細書記載の化合物 (7)

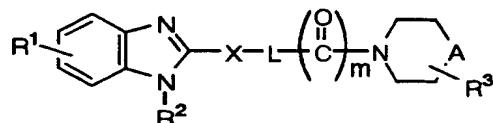
これらの結果から、本発明の化合物がマクロファージに作用してコレステロールエステルの生成率を顕著に抑制していることが明らかである（数値は小さいほど抑制が大きく、100%は抑制せずを意味する）。一方、比較のために用いた公知のベンズイミダゾール誘導体（Ref. 1）、（Ref. 2）、及び（Ref. 3）は、本発明の化合物に類似したベンズイミダゾール構造を有しているものの、マクロファージに対してほとんど抑制効果を示さなかった。また、他の医薬品として記載されている化合物（Ref. 5）や合成中間体として記載されている（Ref. 4）は、構造的に類似のベンゾイミダゾール誘導体であるものの、マクロファージに対して全く抑制効果を示さなかった。

産業上の利用可能性

本発明のベンズイミダゾール誘導体はマクロファージの泡沫化を抑制する作用を有しており、動脈硬化症の予防及び／又は治療剤や高脂血症の予防及び／又は治療剤の有効成分として有用である。また、ハロゲン化銀感光材料の添加剤として、あるいは液晶の製造などにおいても有用である。

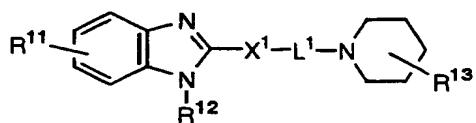
請求の範囲

1. 下式 (I) :



[式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し；R²は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し；R³は窒素原子とAとを含む環の環上の1又は2個以上の置換基を示し；AはO若しくはCH₂、又は隣接の炭素原子と二重結合を形成したCHを示し；LはC₄～C₈のアルキレン基又は(C₂H₂CH₂O)_nCH₂CH₂（式中、nは1又は2を示す）で表わされるエチレンオキシ連結基を示し；XはO、S、又はメチレン基を示し；mは0又は1を示す]で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩。

2. XがO又はSである請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。
3. mが0である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその塩。
4. R¹及びR²が水素原子である請求の範囲第1項から第3項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
5. LがC₄～C₈のアルキレン基である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
6. LがC₅又はC₆のアルキレン基である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
7. 下式 (II) :



[式中、R¹¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれるベンゼン環上の1又は2個以上の置換基を示し；R¹²は水素原子、アルキル基、又はアシル基を示し；R¹³は水素原子、アルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基、アシル基、シアノ基、カルバモイル基、及びアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれるピペリジン環上の1又は2個以上の置換基を示し；L¹はC₄～C₈のアルキレン基を示し；X¹はO、S、又はメチレン基を示す]

で表わされるベンズイミダゾール化合物又はその塩。

8. L¹がC₄～C₈のアルキレン基である請求の範囲第7項に記載の化合物。

9. R¹¹及びR¹²が水素原子である請求の範囲第7項又は第8項に記載の化合物又はその塩。

10. R¹³が水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、及びシアノ基からなる群から選ばれる置換基である請求の範囲第7項から第9項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩

11. L¹がC₅又はC₆のアルキレン基である請求の範囲第7項から第10項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

12. 請求の範囲第1項から第11項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

13. 製剤添加剤とともに有効成分である上記化合物又は生理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物の形態の請求の範囲第12項に記載の医薬。

14. 高脂血症の予防及び／又は治療に用いる請求の範囲第12項又は第13項に記載の医薬。

15. 動脈硬化症の予防及び／又は治療に用いる請求の範囲第12項又は第13項に記載の医薬。

16. マクロファージの泡沫化抑制剤として用いる請求の範囲第12項又は第13項に記載の医薬。

17. 動脈硬化巣縮退剤として用いる請求の範囲第12項又は第13項に記載の医

薬。

18. 動脈硬化巣形成阻害剤として用いる請求の範囲第12項又は第13項に記載の医薬。

19. 請求の範囲第12項から第17項のいずれか1項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項から第11項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用。

20. 動脈硬化症の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項から第11項のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法